



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

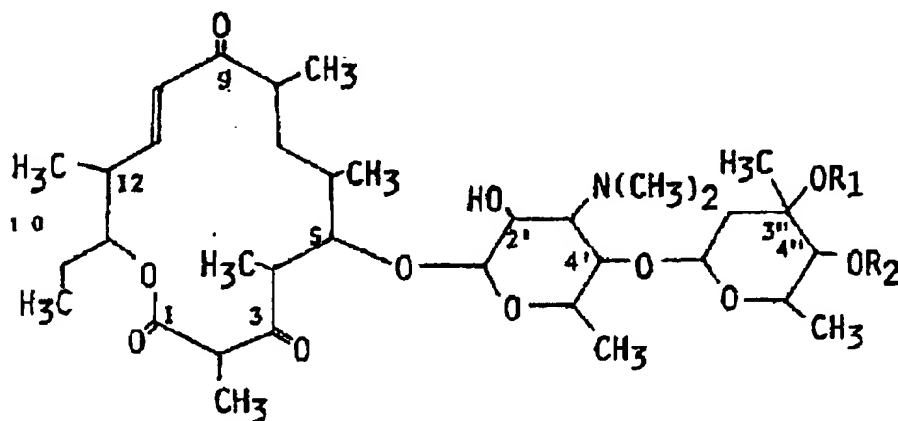
62029595

5-O-MYCAMINOSYL-NARBONOLIDE DERIVATIVE AND PRODUCTION THEREOF

Patent Number: JP62029595
Publication date: 1987-02-07
Inventor(s): FUJIWARA TATSURO; others: 02
Applicant(s): TOYO JOZO CO LTD
Application Number: JP19850169198 19850731
Priority Number(s):
IPC Classification: C07H17/08
EC Classification:

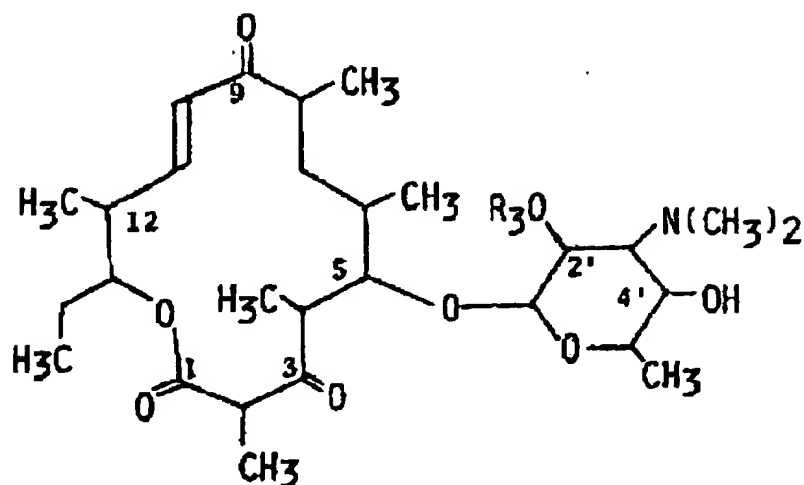
Abstract

NEW MATERIAL: A compound shown by the formula I (R1 is H or methyl; R2 is 2-6C alkanoyl) and its salt.



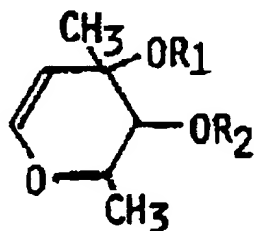
BEST AVAILABLE COPY

EXAMPLE: 4'-O-(4-Isovalerylmycarosyl)mycaminosyl narbonolide.



USE: An antibacterial agent.

PREPARATION: A compound shown by the formula II (R_3 is OH-protecting group) is reacted with a compound shown by the formula III in an inert organic solvent in the presence of a brominating agent to give a compound shown by the formula IV. Then, this compound is reacted with tributyltin hydride in an inert organic solvent under heating and brominated and the prepared compound is treated in methanol under heating to eliminate the hydroxyl-protecting group at the 2'-position.



⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭62-29595

⑬ Int. Cl.⁸

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)2月7日

C 07 H 17/08
// A 61 K 31/71

ADZ

B-6742-4C
7252-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全7頁)

⑮ 発明の名称 5-O-マイカミノシルーナルボノライド誘導体およびその製法

⑯ 特 願 昭60-169198

⑰ 出 願 昭60(1985)7月31日

⑱ 発 明 者 藤 原 達 郎 静岡県田方郡菰山町菰山310

⑲ 発 明 者 矢 代 智 子 静岡県田方郡大仁町三福632番地の1

⑲ 発 明 者 柳 原 秀 夫 三島市中273の12

⑳ 出 願 人 東洋醸造株式会社 静岡県田方郡大仁町三福632番地の1

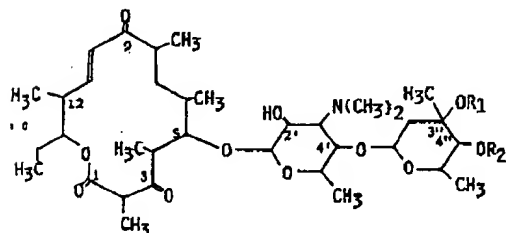
明 細 書

1. 発明の名称

5-O-マイカミノシルーナルボノライド誘導体およびその製法

2. 特許請求の範囲

1). 式

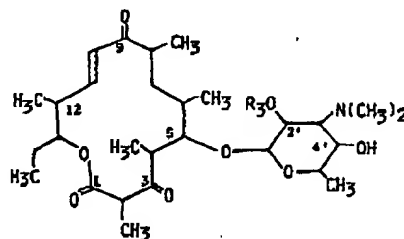


(式中、R₁は水素原子またはメチル基、R₂は炭素数3〜6個のアルカノイル基を示す)で表わされる化合物またはその塩。

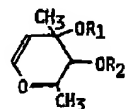
2). アルカノイル基がアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソパレリルまたはヘキサノイル基である特許請求の範囲

図面/項記載の化合物またはその塩。

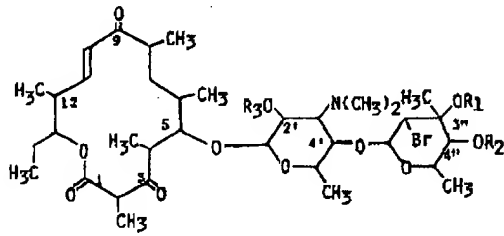
3). 式



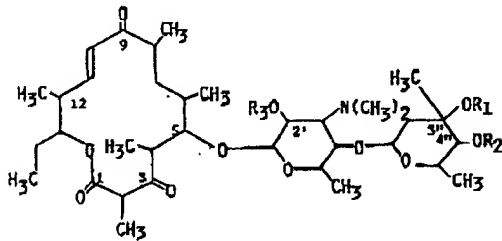
(式中、R₃は水素原子の保護基を示す)で表わされる化合物と式



(式中、R₁は水素原子またはメチル基、R₂は炭素数3〜6個のアルカノイル基を示す)で表わされる化合物を不活性有機溶媒中プロム化剤の存在下で反応させて、式



(式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は前記と同じ意味を有する) で表わされる化合物を得、該化合物を不活性有機溶媒中加熱下トリブチルアンモニウムハライドを反応させて脱ブロム化し、得られた式、



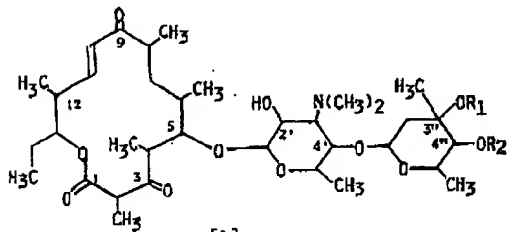
N-ブロモスクシンイミド、N-ブロモフタルイミドまたは、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントインである特許請求の範囲第4項記載の製造法。

7). 脱ブロム化をアソビスイソブチロニトリルの存在下で行う特許請求の範囲第4項記載の製造法。

3. 発明の詳細な説明

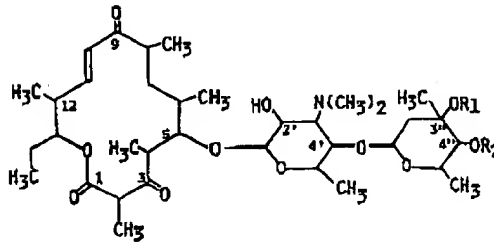
産業上の利用分野

本発明は、抗生物質 5-O-マイカミノレルナルボノライド (5-O-Mycaminosyl-narbornolide) の新規誘導体およびその製造法に関する。さらに詳しくは、本発明は、式



[1]

(式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は前記と同じ意味を有する) で表わされる化合物を、 γ -ブチロラクトン中加熱処理して2位の水酸基の保護基を脱離することを特徴とする式



(式中、 R_1 および R_2 は前記と同じ意味を有する) で表わされる化合物またはその塩の製造法。

4). 保護基が低級アルカノイル基またはハロゲン化アセチル基である特許請求の範囲第3項記載の製造法。

5). 低級アルカノイル基がアセチル基である特許請求の範囲第4項記載の製造法。

6). ブロム化剤がN-ブロモアセトアミド、

(式中、 R_1 は水素原子またはメチル基、 R_2 は炭素数2~6個のアルカノイル基を示す) で表わされる化合物またはその塩およびその製造法に関する。

従来の技術

従来、*Streptomyces narbonensis* の培養物からナルボマイシン (narbomycin) が単離されることが報告されている [Helv. Chim. Acta 38, 735 (1955)]。また、16員環マクロライド抗生物質アラケノマイシン (Platenomycin) 生産株を培養時、アグリコンであるナルボノライド (narbornolide) を添加することによるナルベージ合成により、5-O-マイカミノレルナルボノライドが生成されることが報告されている [J. Antibiot. 29 / 203~205 (1976)]。

発明が解決しようとする問題点

しかしながら、ナルボマイシンおよび5-O-マイカミノレルナルボノライドは、必ずしも十分な抗菌活性を示す、有用性の点で問題があった。

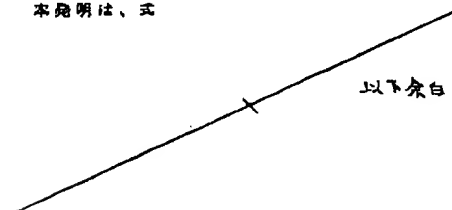
そこで、本発明者らは斯かる欠点を克服せんと

圖々の誘導体を合成し、その生物活性について検討した。

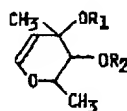
問題点を解決するための手段

その結果、後記で表わされる5-O-マイカミノシルナルボノライド誘導体〔1〕は、5-O-マイカミノシルナルボノライドの4'位に4-O-アシル-マイカロシルまたは4-O-アシル-グラディノシル基を有する点に構造上的特徴を有する新規誘導体であり、ノルム環マクロライド系統生物質であるにもかかわらず、ノルム環を含むマクロライド耐性菌に対し強い抗菌力を示し、医薬として有用な抗生物質であることを見出した。

本発明は、式

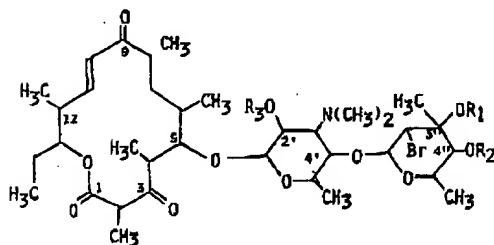


る化合物と式



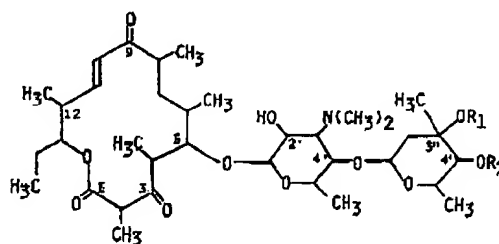
〔3〕

〔式中、R₁は水素原子またはメチル基、R₂は炭素数2～6個のアルコイル基を示す〕で表わされる化合物を不活性有機溶媒中ブロム化剤の存在下で反応させて、式



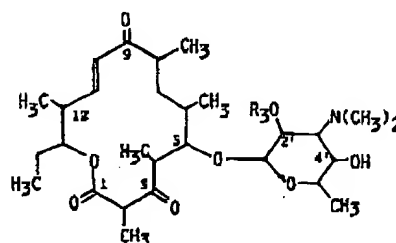
〔4〕

〔式中、R₁、R₂およびR₃は前記と同じ意味を有する〕で表わされる化合物を得、該化合物〔4〕を不活性有機溶媒中加熱下トリブチルチンハイド



〔1〕

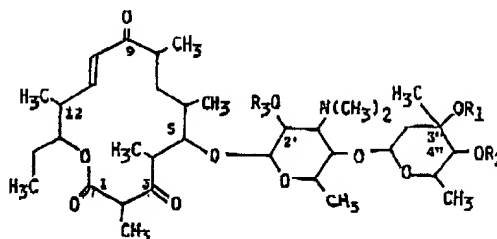
〔式中、R₁は水素原子またはメチル基、R₂は炭素数2～6個のアルコイル基を示す〕で表わされる化合物またはその塩である。また本発明は、式



〔2〕

〔式中、R₃は水酸基の保護基を示す〕で表わされ

フィドと反応させて脱ブロム化し、得られた式



〔5〕

〔式中、R₁、R₂およびR₃は前記と同じ意味を有する〕で表わされる化合物をメタノール中加熱処理して2'位の水酸基の保護基を脱離することを特徴とする化合物〔1〕またはその塩の製造法である。

本発明で使用する化合物〔2〕は、5-O-マイカミノシルナルボノライド〔J. Antibiotics, 39, 1203～1208 (1976)、特願昭60-77732号〕をその2'位の水酸基を適当な保護基で保護することにより得られる。

上記の水酸基の保護基としては、アセチル、ブ

ロピオニル、ブチルなどの低級アルカノイル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルなどのハロゲン化アセチル基などが挙げられるが、特にアセチル基が好ましい。

上記アセチル基の導入は、上記5-0-マイカミノシタルボノライドに不活性有機溶媒中無水酢酸を反応させることにより行なわれる。不活性有機溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトン、アセトニトリルなどを挙げられるが、特にアセトニトリルが好ましい。反応温度は、室温以下、殊に0℃付近が適当である。反応経過は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)などにより追跡し、反応物から、カラムクロマトグラフィーなどにより、該化合物(3)を得ればよい。

また本発明において使用される化合物(3)は、特開昭53-11088、特開昭53-11089の記載より、アシルマイカロースを有するマクロライド抗生物質、例えばロイコマイシン、

最良の、ブロム化剤は、化合物(3)に対して化学量論的対応量で使用される。

この反応は通常不活性有機溶媒中で行なわれ、好適な溶媒としては、たとえば無水アセトニトリル、無水ベンゼン、無水エタノールと無水ジメチルスルホキシドなどであり、これらの溶媒は単独あるいは適宜混合して用いられる。

反応温度は室温以下、殊に0℃乃至-20℃が適当である。

反応時間は使用する溶媒やブロム化剤の種類に応じて調節されるが、10分乃至45時間である。

反応生成物(4)を反応混合物から単離・精製するには、溶媒による抽出、カラムクロマトグラフィーなど通常の操作が用いられる。

このようにして得られた化合物(4)を不活性有機溶媒中加熱下トリブチルチンハイドライドと反応させて脱ブロム化して化合物(5)を得るのであるが、

この反応において、反応溶媒は、通常の不活性溶媒が用いられ、反応成分の使用割合は、化合物

ジブチルチン又は、クラダイノースを有するマクロライド抗生物質、例えばエリスロマイシンを酸加水分解することにより、アシルマイカロース又はアシルクラダイノースを得、これらの化合物を常法により、脱水反応することにより、アシルマイカラル又はアシルクラダイチールを得ることができる。又、他のグリカル類は、常法(W. Roth, W. Pigman, Method, Carbohydr. Chem, 2405 (1963))によりグルコース、フマンノース、3-アミノグルコース誘導体などにより製造される。

化合物(2)の4'位へのグリコシル化は、化合物(2)と化合物(3)を不活性溶媒中ブロム化剤の存在下で反応させることにより行われる。

ここで用いられるブロム化剤としてはたとえば、3-ジブトキシ-5-ジメチルヒダントイン、N-ブロムサリシンイミド、N-ブロムフタルイミド、N-ブロムアセトアミド等である。

反応成分の使用割合は、化合物(2)に対して化合物(3)は1〜4当量を用い、通常はほぼ1当

(4)に対してトリブチルチンハイドライド($n\text{-Bu}_3\text{SnH}$)は1〜2当量を用い、通常は1.1〜1.2当量を用い、通常反応溶媒としてアゾビスイソブチロニトリルが用いられ、化合物(4)に対して、0.1〜0.5当量用いられる。

反応温度は、通常0℃乃至100℃が適当である。

このようにして得られた化合物(5)は、通常の単離・精製法に従って単離精製することができる。

次に、化合物(5)の2'位の水酸基の保護基を脱離化するのであるが、この脱離化はメタノール溶液中加熱することにより行なわれる。

反応温度は、通常45℃乃至65℃が適当である。

本発明の化合物(1)は、所望により塩に導くことができる。好適な塩としては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、酪氨酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの有機酸との塩が含まれる。その他の非毒性塩も含まれる。

発明の効果

本発明の実施例に記載の目的化合物(1)の微生物生育最少阻止濃度(MIC)を測定した結果は第1表の通りである。

第1表 MIC (μg/μl)

試験菌	被験薬	本発明化合物 (濃度%)	対 照	
			L/S-170	エリスロマイシン
Staph. aureus ATCC 6538P		3.1	3.1	0.1
Staph. aureus 0116		1.6	3.1	>100
Staph. aureus 0127		1.25	>100	>100
Strept. pyogenes 1022		6.3	>100	>100
Micrococcus flavus ATCC 10240		0.2	1.6	0.2
Corynebact. diphtheriae P.W. 8		0.1	0.4	≤0.05

L/S-170: 5-O-マイカミノシルナルボ

酸した。水層をクロロホルム50mlで3回抽出し、この抽出液と前の有機層を合せて飽和食塩水で洗浄した。次いでワットマンI PS濾紙を通して乾燥した後、減圧濃縮した。残液をシリカゲル(メルク社製, Art. W 34)カラムにチャージし、ヘキサン-アセトン(10:1)、ヘキサン-アセトン(8:1)、ヘキサン-アセトン(5:1)およびクロロホルム-メタノール(9:1)の順で溶出して、2, 4'-ジ-0-アセチルマイカミノシルナルボノライドおよび4'-0-アセチルマイカミノシルナルボノライドを多く含む区分A、2'-0-アセチルマイカミノシルナルボノライドを多く含む区分Bおよび原料を含む区分Cを得た。区分Aはメタノール100量に溶かし、55℃で一夜攪拌した後、減圧濃縮し、5-O-マイカミノシルナルボノライドとして回収した。

上記反応操作を2回繰り返して目的の2'-0-アセチルマイカミノシルナルボノライド/1.536g(収率24.3%)を得た。

参考例 2

ノライド(出発原料)臨床に多く利用されているエリスロマイシン等のノ4員環マクロライドは、耐性誘導を起しやすく近年、耐性菌の増加がみられ、本発明の化合物は、ノ4員環マクロライド耐性菌のみならず、ノ6員環マクロライドを含む全マクロライド耐性菌に対しても強い抗菌活性を有し、臨床に優れた感染治療効果の期待される抗菌剤である。

実施例

次に、参考例および実施例を挙げて本発明の製造例を具体的に説明する。

参考例 1

2'-0-アセチルマイカミノシルナルボノライド

15-O-マイカミノシルナルボノライド4.04g(8.4mM)をアセトニトリル50mlに溶かし、これに氷冷下無水酢酸0.8g(1.05当量)を加え、40分間攪拌した。反応液にクロロホルム100mlを加え、次いでワットマンI PS濾紙で反応液の無水酢酸を中和処理した後、有機層を分

4-O-イソバネリルマイカフル

シロマイシン50.0g(60.5mM)を0.5N塩酸500mlに溶かし、室温で、55分間攪拌した後、クロロホルムで3回抽出した。食塩水で抽出液を飽和洗浄し、ワットマンI PS濾紙を通して乾燥した後、減圧濃縮した。残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:メルク社製 Art. W 34, 500g)にてベンゼン:アセトン=3:1を展開溶媒として溶出し、主要の4-O-イソバネリルマイカフルを炭黄色抽出物質として1.65gを得た。

この化合物5.57g(22.6mM)をアセトニトリル250mlに溶かし、氷冷下、トリエチルアミン10.1g(3当量)、トリクロライド6.9g(1.5当量)を加えて、1晩攪拌した。反応液を氷水-酢酸エチル中に加え、有機層を分離した。

水層を酢酸エチルで3回抽出し、この抽出液と前記有機層とを合わせ、飽和食塩水で洗浄した。ワットマンI PS濾紙を通して乾燥した後、減圧濃縮

した。残渣をシリカゲル（メルク社製、Art 734, 250 μ ）カラムクロマトグラフィーにより精製して橙色油状の4'-O-イソバレルルマイカルン1.228 μ （23.5%収率）を得た。

実施例 1

4'-O-（4-イソバレルルマイカルン）
マイカミノシタルボノライド

参考例1で得た2'-O-アセチル-マイカミノシタルボノライド3.65 μ （9.6%収率）と参考例2で得た4'-O-イソバレルルマイカルン5.87 μ （4当量）を乾燥アセトニトリル-ベンゼン（1:1）溶液4 μ にとかし、アルゴンガス雰囲気下-20 $^{\circ}$ Cで攪拌しながら、1.3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン3.6 μ （2倍量）をアセトニトリル-ベンゼン（1:1）1.5 μ に溶解した溶液を加えてそのまま-20 $^{\circ}$ Cで5時間攪拌した。徐々に室温にもどした後、減圧濃縮した。残渣をベンゼンに溶かし、アンモニア水（10 μ ）、水（20 μ ）及び飽和食塩水（10 μ ）の順で洗浄し、ワットマンIPS濾紙を通して

-4 $^{\circ}$ ）、5.30（1H, H-1'）、6.0（d, 1H, H-10）、6.65（dd, 1H, H-11）

反応生成物2'-O-アセチル-4'-O-（2-ブromo-4-イソバレルル）マイカミノシタルボノライド7.43 μ （8.5 μ mol）をベンゼン1.5 μ に溶かし、2.5 μ アルゴンガス雰囲気下、60 $^{\circ}$ Cに加熱し、¹⁸O-ラベルしたアセトニトリル、トリ-N-ブチルホスホリタス（nBu₃SnH）3.5 μ （1.5当量）をベンゼン1.5 μ に溶かして添加し、1.5時間攪拌した。反応液を冷却後、シリカゲル（メルク社製、Art 734, 7 μ ）を充填したカラムを用い、ベンゼン-アセトン（30:1）を展開溶媒としてカラムクロマトグラフィーを行い、粗製の2'-O-アセチル-4'-O-（4'-O-イソバレルルマイカルン）マイカミノシタルボノライド5.28 μ （7.8%収率）を得た。

これをメタノール/水に溶かし、55 $^{\circ}$ Cで1晩65 $^{\circ}$ Cで6.5時間攪拌し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲル（メルク社製、Art 734, 5 μ ）6 μ を充填

乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル（メルク社製、Art 734, 250 μ ）カラムにチャージし、ヘキサン、ヘキサン-アセトン（10:1）ヘキサン-アセトン（5:1）およびヘキサン-アセトン（2:1）の順で溶出し、粗製の反応生成物2'-O-アセチル-4'-O-（2-ブromo-4-イソバレルルマイカルン）マイカミノシタルボノライド7.87 μ を得た。これをシリカゲル（メルク社製、Art 734, 5 μ ）10 μ を充填したカラムを用い、ベンゼン-アセトン（30:1）を展開溶媒としてカラムクロマトグラフィーを行い精製物7.43 μ （13.3%収率）を得た。

NMR（60MHz, CDCl₃, TMS標準） δ ppm: 2.03（s, 3H, 2'-O-C-CH₃）、2.42（s, 6H, -N(CH₃)₂）、3.85（q, 1H, H-2）、4.00（s, 1H, H-2'）、4.30（br., 1H, H-5）、4.52（d, 1H, H-1'）、5.15（dd, 1H, H-2'）、5.1付近（1H, H-13）、5.20（d, 1H, H

したカラムを用い、ベンゼン-アセトン（20:1）を展開溶媒としてカラムクロマトグラフィーを行い、4'-O-（4-¹⁸O-イソバレルルマイカルン）2.87 μ シタルボノライド2.80 μ （出発原料から5.8%収率）を得た。

NMR（100MHz, CDCl₃, TMS標準） δ ppm: 2.52（s, 6H, -N(CH₃)₂）、3.83（q, 1H, H-2）、4.23（br., 1H, H-5）、4.35（d, 1H, H-1'、J=2.6Hz）、4.5付近（1H, H-5'）、4.64（d, 1H, H-4' J=10.0Hz）、4.75（1H, H-13）、5.07（br., d, 1H, H-1' J=2.3Hz）、6.04（d, 1H, H-10）、6.66（dd, 1H, H-11）

MS（CI）、7.54（MH⁺）、7.28、7.10、6.70、3.91、2.29

特許出願人

東洋薬造株式会社

手続補正書

昭和61年4月23日

特許庁長官 申 渡 郎 殿

1. 事件の表示

昭和60年特許第16978号

適

2. 発明の名称

5-0-マイカミノルンナルボノライド

誘導体およびその製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 群馬県田方郡大仁町三福632番地
の1

名称 東洋園芸株式会社

代表者 高田 哲



4. 補正命令の日付

自、発

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

明細書第7頁第10行の



「/4、/6員環」を

「/4員環」と訂正する。

明細書第14頁第5行～第17行の第1段を下
記の通り訂正する。第1表 MIC (μ g/ml)

試験菌	被験薬	本発明 化合物 (実施例1)	対照 (エリスロマイシン)
Staph. aureus ATCC 4538P		1.56	0.1
* Staph. aureus M8333 C36		3.13	>100
* Staph. aureus 0116		6.25	>100
* Staph. aureus 0126		1.25	>100
Strept. pyogenes N.Y. 5		0.2	≤ 0.05
Micrococcus flavus ATCC 10240		0.2	0.2
Corynebact. diphtheriae RW 8		0.1	≤ 0.05

* /4員環マクロライド耐性菌

明細書第14頁最下行～同第15頁第1行の

「L/8-110:5-0-マイカミノルンナル
ボノライド(出発原料)」を削除する。

明細書第15頁第5～6行の

「のみならず、/6員環マクロライドを含む金マ
クロライド耐性菌」を削除する。

明細書同頁第6行

「に代しても」を

「に代して」と訂正する。

明細書第17頁第5行の

「トリーノープテル」を

「トリーノープテル」と訂正する。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.